

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 24 juillet 1896, à 9 heures

PAR

L.-A. MARMIER

Ancien élève de l'École Normale supérieure,
Docteur ès sciences naturelles,
Boursier du Conseil général de la Seine à l'Institut Pasteur.

LES TOXINES ET L'ÉLECTRICITÉ

Président : M. P. BERGER, professeur.

*Juges : MM. { POLAILLON
LEJARS } agrégés
CHASSEVANT }*

SCEAUX

IMPRIMERIE CHARAIRE ET C^{ie}

68 ET 70, RUE HOUDAN, 68 ET 70

1896

576

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. le Professeur PAUL BERGER

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 24 juillet 1896, à 9 heures

PAR

L.-A. MARMIER

Ancien élève de l'École Normale supérieure,
Docteur ès sciences naturelles,
Boursier du Conseil général de la Seine à l'Institut Pasteur.

LES TOXINES ET L'ÉLECTRICITÉ

Président : M. P. BERGER, professeur.

*Juges : MM. { POLAILLON
LEJARS } agrégés.
CHASSEVANT }*

SCEAUX

IMPRIMERIE CHARAIRE ET C^{ie}

68 ET 70, RUE HOUDAN, 68 ET 70

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	STRAUS.
	N.
Clinique médicale.....	POTAIN.
	HAYEM.
	JACCOUD.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....	TILLAX.
Clinique chirurgicale.....	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique ophthalmologique.....	PANAS.
Cliniques d'accouchements.....	TARNIER.
	PINARD.

Professeur honoraire :

M. PAJOT.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MENETRIER.	THOINOT.
ALBARRAN.	GILBERT.	NELATON.	TUFFIER.
ANDRÉ.	GILLES DE LA TOURETTE.	NETTER.	VARNIER.
BAR.	GLEYS.	POIRIER, chef des travaux anatomiques.	WALTHER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	RETTERER.	WEISS.
BROCA.	HEIM.	RICARD.	WIDAL.
CHANTEMESSE.	LEJARS.	ROGER.	WURTZ.
CHARRIN.	LETULLE.	SEBILEAU.	
CHASSEVANT.	MARFAN.	THIÉRY.	
DELBET.	MARIE.		

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LES TOXINES ET L'ÉLECTRICITÉ

PAR L.-A. MARMIER

Ancien élève de l'École normale supérieure.

L'électricité agit-elle, par elle-même, sur les toxines bactériennes, indépendamment de tout autre phénomène secondaire, telle est la question à laquelle MM. Smirnow et Kruger, pour les courants continus¹, MM. d'Arsonval et Charrin, pour les courants à haute fréquence², ont répondu par l'affirmative.

Dans ses trois mémoires sur cette question, M. Smirnow signale bien des actions chimiques accompagnant l'électrolyse de la toxine diphtérique, telle la décomposition des sels de cette substance; mais ce n'est là, pour lui, qu'une chose accessoire et le passage du courant électrique dans la toxine lui semble être la condition nécessaire et suffisante de la formation de son antitoxine.

De même, MM. d'Arsonval et Charrin attribuent à des ébranlements moléculaires très rapides, produits au sein du liquide par les courants à haute fréquence, les atténuations qu'ils découvrent dans la toxine diphtérique traitée par ces courants.

Il pouvait être intéressant de vérifier les observations de ces divers expérimentateurs; c'est ce que j'ai tenté ici.

Qu'il me soit permis d'exprimer ma reconnaissance à

1. G. A. SMIRNOW, Ueber die Behandlung der Diphterie mit Antitoxinen, die ohne Vermittelung des thierischen Organismus darstellbar sind. (*Berliner klinische Wochenschrift*, 23 juillet 1894, p. 683.)

G. A. SMIRNOW, Ueber die Behandlung der Diphterie mit künstlich dargestellten Antitoxinen. (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1895, p. 645 et 675.)

S. KRÜGER, Ueber die chemische Wirkung der Elektrolyse auf toxische und immunisirende Bacteriensubstanzen. (*Deutsche medicinische Wochenschrift*, 23 mai 1895, p. 331.)

2. D'ARSONVAL et CHARRIN, Action des courants à haute fréquence sur les toxines bactériennes. (*Comptes rendus Académie des Sciences*, 10 février 1896.)

MM. Violle et Brillouin, maîtres de conférences à l'école normale supérieure, qui m'ont admis dans leur laboratoire. Je ne saurais trop remercier également mon maître, M. le Dr Roux, pour les précieux encouragements qu'il ne cesse de me prodiguer. Enfin je ne puis oublier tout ce que je dois à mon ami M. Henri Abraham qui a bien voulu m'aider dans l'exécution de ce travail et a été ainsi pour moi un précieux collaborateur.

COURANTS CONTINUS

Jusqu'à présent, on ne connaissait qu'un seul mode de production des antitoxines : celui mis en usage pour la sérothérapie. Il est donc important de chercher à vérifier les conclusions de M. Smirnow ; car, d'après son travail, il serait démontré, d'une part que l'antitoxine dérive de la toxine, et en second lieu qu'on peut obtenir cette transformation par un procédé physique dont on peut déterminer les divers éléments.

C'est surtout dans son second mémoire que M. Smirnow précise les conditions de la production de son antitoxine diphtérique. Pour obtenir ce dérivé électrolytique de la toxine, il soumet cette dernière à l'électrolyse dans un tube en U, muni d'un robinet dans la partie recourbée. Voici ce qu'il remarque alors : Par électrolyse d'une culture en bouillon, le liquide devient plus foncé au pôle négatif et plus clair au pôle positif. Puis, au bout d'un certain temps, le liquide s'éclaircit à la cathode. M. Smirnow fait remarquer que la principale difficulté de la préparation des antitoxines par ce procédé consiste dans la détermination de la durée du courant nécessaire pour arriver au résultat le plus favorable. Il est préférable d'employer un courant faible pendant longtemps ; un courant de grande intensité pendant peu de temps donnant de mauvais résultats. Toutefois, une fois l'antitoxine formée, l'action ultérieure du courant, même faible, paraît diminuer les propriétés curatives de la liqueur. Il recommande d'employer un courant de 80 milliampères pendant au moins 16 à 18 heures. Il lui semble que c'est lorsque le liquide alcalin de la cathode arrive au maximum de décoloration que l'on doit interrompre l'opération pour avoir l'antitoxine la plus efficace. Ainsi un lapin, inoculé préalablement avec une culture

diphthérique, a un abaissement plus ou moins notable de la température, deux ou trois heures après l'inoculation de 8 à 10 c. c. de la toxine électrolysée.

Voulant traiter par le même procédé des cobayes infectés, il ne réussit pas. Il trouve alors que la durée de l'électrolyse doit être déterminée, en outre, par un degré convenable d'acidité de l'anode, cette acidité étant exprimée par le nombre de centimètres cubes de la solution normale de soude nécessaire pour neutraliser 1 c. c. de la liqueur. Il faut arriver à une acidité de 1,2 pour obtenir une survie des cobayes traités sur les cobayes témoins.

Il remarque de plus que, pour obtenir une bonne antitoxine, il est nécessaire que l'on ajoute à la fin de l'opération certaines substances à la liqueur, de façon à ce que la teneur du liquide en sels soit la même avant et après l'électrolyse. Il est également bon d'attendre plusieurs jours entre la fin de l'électrolyse et le moment où l'on ajoute ces substances.

Plusieurs des cobayes traités par M. Smirnow ont survécu et l'auteur attribue ces succès à ce que les multiples conditions qu'il a assignées à l'électrolyse se sont trouvées réalisées dans ces cas.

Quand on répète cette expérience, on constate, comme il était naturel de s'y attendre, une odeur de chlore assez forte. La toxine contient toujours en effet une proportion plus ou moins grande de sel marin. On sait quels oxydants énergiques sont les liquides obtenus par l'électrolyse des solutions de ce sel, car l'action de l'électricité sur ces dissolutions peut donner lieu aux huit réactions suivantes :

1° Electrolyse du chlorure de sodium avec formation de soude caustique, d'hydrogène et de chlore ;

2° Electrolyse de la soude caustique avec formation d'hydrogène et d'oxygène ;

3° Formation d'hypochlorite de sodium par l'action du chlore sur la soude ;

4° Formation de chlorate de sodium par oxydation de l'hypochlorite ;

5° Electrolyse de l'hypochlorite de sodium avec formation de soude caustique, d'hydrogène, d'oxygène et d'acide hypochloreux ;

6° Electrolyse du chlorate de sodium avec formation de

soude caustique, d'hydrogène, d'oxygène et d'acide chlorique;

7° Transformation de l'hypochlorite diffusé à la cathode en chlorure par l'action de l'hydrogène;

8° Réduction par la même action du chlorate de sodium en chlorure.

Il faut ajouter que l'oxygène électrolytique contient un peu d'ozone et que les électrodes peuvent être le siège d'actions thermiques qui ne sont pas toujours négligeables.

Si l'on songe maintenant à la fragilité des toxines vis-à-vis d'agents oxydants tels que ceux qui se forment dans cette opération, on ne sera pas étonné de la rapide disparition de ces poisons quand on soumet à l'électrolyse les liquides où ils se trouvent dissous. On arrive ainsi assez vite à une liqueur qui n'est plus toxique pour les animaux (du moins à des doses inférieures à 20 c. c.); mais, à ce moment, il ne m'a pas semblé que la liqueur eût la moindre propriété immunisante ou curative. Mais, si l'on prolonge la durée de l'électrolyse, comme le recommande M. Smirnow, on arrive à un point où l'acidité du pôle positif est neutralisée par un volume à peu près égal d'une solution normale de soude. J'ai dosé par l'acide arsénieux et l'iode la quantité d'hypochlorite restant à ce moment dans la liqueur.

J'ai ainsi trouvé pour un liquide, dont 1 c. c. était neutralisé par 0^{cc},9 d'une solution normale de soude, une quantité d'hypochlorite titrant 2^{gr},36 (ou 0^l,95) de chlore par litre. La toxine est donc transformée en une véritable solution d'hypochlorites.

Les expériences de M. Smirnow doivent alors être vraisemblablement rapprochées d'autres expériences inédites faites par M. L. Martin, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, sur la valeur curative des hypochlorites dans la diphtérie.

Voici d'ailleurs, entre autres, deux expériences que M. Martin a eu l'obligeance de me communiquer.

EXPÉRIENCE : On injecte sous la peau d'un cobaye de 440 grammes 1/10 c. c. de toxine diphtérique, dose qui tue en 40 heures les cobayes témoins.

24 heures après l'inoculation de la toxine, on injecte au cobaye 1 c. c. 5 d'une solution d'hypochlorite de soude à 1/30, contenant environ 0^l,15 de chlore par litre.

Le cobaye a eu une survie de 3 jours.

EXPÉRIENCE : On inocule sous la peau d'un cobaye 1/3 c. c. d'une culture diphtérique virulente âgée de 24 heures. Puis, 2 heures plus tard, tout autour du point d'inoculation, on injecte de petites quantités d'hypochlorite de soude.

Le cobaye a survécu un mois.

Il faut ajouter que, dans les expériences de M. Martin, les quantités d'hypochlorite injectées ont été certainement plus faibles que dans les expériences de M. Smirnow.

On obtiendrait des résultats analogues à ceux obtenus par M. Smirnow en faisant passer très lentement dans la toxine une quantité de chlore équivalente à celle dégagée dans l'électrolyse.

En résumé, il ne semble donc pas que les courants continus aient amené, indépendamment de toute action chimique secondaire, de modifications dans la toxine diphtérique. Ces changements paraissent dus à la décomposition électrolytique des sels de la toxine, décomposition qui produit au sein de la liqueur des substances oxydantes au plus haut chef, et en particulier des hypochlorites et du chlore. Or, ces hypochlorites possèdent par eux-mêmes certaines propriétés thérapeutiques.

COURANTS ALTERNATIFS A BASSE FRÉQUENCE

Les courants alternatifs à basse fréquence produisent, comme les courants continus, des décompositions salines électrolytiques au sein de la toxine. Il y a, en particulier, formation d'hypochlorites, et la modification de la toxine est due, comme pour les courants continus, à des actions secondaires de l'électricité.

COURANTS ALTERNATIFS A HAUTE FRÉQUENCE

Pour éliminer de l'action de l'électricité sur les toxines ces influences secondaires d'ordre chimique, MM. d'Arsonval et Charrin ont été conduits à adopter les courants alternatifs à haute fréquence. Dans leurs expériences, la fréquence employée, calculée d'après la formule de lord Kelvin, était de 225,000 par seconde. L'intensité efficace du courant traversant la toxine était de 750 milliampères et la densité moyenne du courant de 250 milliampères par centimètre carré. La toxine était contenue dans un tube en U ; le courant était amené par deux fils de platine et le tube en U était plongé dans un vase d'eau glacée afin d'éviter

tout échauffement du liquide pendant le passage du courant.

En traitant de cette façon, pendant un quart d'heure, une toxine diphtérique très active, ils ont pu en injecter ensuite 2 c. c. 5 à trois cobayes et avoir chez l'un une survie de 3 jours sur les témoins, les deux autres étant encore vivants douze jours après l'inoculation.

Trois autres cobayes furent traités de la même façon, puis inoculés au bout de 7 jours avec 0 c. c. 5 de culture diphtérique. L'un d'eux seulement mourut, les deux autres étaient encore vivants 7 jours après l'inoculation.

Les conclusions du travail de MM. d'Arsonval et Charrin furent donc les suivantes :

- 1° La haute fréquence atténue les toxines bactériennes ;
- 2° Les toxines ainsi atténuées augmentent la résistance des animaux auxquels on les injecte.

Dans mes expériences, je me suis servi du dispositif employé par MM. d'Arsonval et Charrin.

Un courant alternatif passe dans le primaire d'une bobine Carpentier grand modèle. Le secondaire de la bobine est relié aux armatures extérieures de deux grandes jarres et à un micro-mètre à étincelles, entre les boules duquel on souffle l'arc.

Les armatures intérieures de ces condensateurs sont reliées par un solénoïde. Des deux extrémités du solénoïde partent, en dérivation, deux fils amenant le courant aux deux extrémités du tube contenant la toxine.

Les condensateurs employés étaient des jarres du commerce de 14 centimètres de diamètre et recouvertes de papier d'étain sur 35 centimètres de hauteur. L'épaisseur du verre était de 3 millimètres.

Le solénoïde était constitué par 54 spires d'un fil de 2^{mm}, 2 de diamètre, enroulé sur une éprouvette à pied de 76 millimètres de diamètre. Le fil occupait sur cette éprouvette une longueur de 15 centimètres et était soigneusement isolé à la paraffine. En outre, il y avait 1^m, 20 de ce fil de cuivre pour relier le solénoïde aux armatures des condensateurs.

D'après ces mesures, le nombre des oscillations, calculé d'après la formule de lord Kelvin,

$$T = 2\pi \sqrt{CL}$$

où T représente la durée de l'oscillation, C , la capacité du condensateur, L , le coefficient de self-induction du solénoïde, serait au moins de l'ordre de 500,000 par seconde, si tant est que cette formule soit applicable au cas actuel.

Dans chaque expérience, l'intensité efficace du courant était mesurée au moyen d'un calorimètre, constitué par un tube en U contenant de l'eau légèrement salée. Le tube était placé dans une enceinte de façon à diminuer la chaleur perdue par rayonnement; cette quantité de chaleur était d'ailleurs évaluée chaque fois. Cet appareil était gradué par comparaison avec des courants continus.

En mettant en dérivation aux pôles du solénoïde un tube en U contenant de la toxine, on voit de légères bulles gazeuses se former le long des fils de platine. De plus, si l'on se place dans l'obscurité, on remarque qu'il se produit des étincelles au sein de ces bulles. Aussi, pour éviter tout échauffement local par suite de la présence d'électrodes constituées par des fils métalliques, j'ai remplacé, au contact de la toxine, ces fils par des lames de platine. Dans ces conditions, les étincelles disparaissent et on ne distingue plus de dégagement gazeux. Il se produit, peut-être, encore une légère électrolyse, mais, avec la toxine dont je me suis servi, je n'ai pas pu mettre en évidence la formation d'hypochlorites, même après une demi-heure d'expérience, faite comme il sera indiqué plus loin.

Faisant alors passer le courant dans un tube en U de 2 centimètres de diamètre, on a, en quelques instants, une ébullition violente du liquide. Il est donc nécessaire de refroidir le tube contenant la toxine. Comme l'ont fait MM. d'Arsonval et Charin, j'ai mis l'appareil dans l'eau glacée.

En employant un courant de même densité que celui dont ils se sont servis, voici les températures indiquées par deux thermomètres, dont l'un plongeait dans la toxine au voisinage de la partie horizontale du tube en U, et dont l'autre était situé vers la surface libre de la toxine.

EXPÉRIENCE : Courant d'une intensité efficace de 700 à 800 milliampères passant dans un tube de 2 centimètres de diamètre.

Temps.	Température en haut.	Température de la partie inférieure.
0	50	50
0m 30s	—	140

Temps.	Température en haut.	Température de la partie inférieure.
1m	50°	—
1m 30s	—	54°
2m	75°	—
2m 30s	—	67°
3m	90°	—
3m 30s	—	73°

L'expérience a dû être arrêtée avant la fin de la quatrième minute par suite de l'ébullition du liquide.

Ainsi, malgré la présence de l'eau glacée autour du tube en U, l'échauffement produit par le courant est assez puissant pour amener le liquide à l'ébullition en moins de 4 minutes.

Pour se rendre compte de la façon dont se produit cet échauffement, on a introduit, dans une des branches du tube en U, un tube de verre concentrique, de façon à partager le liquide en deux couches : une annulaire périphérique, dans laquelle plongeait l'électrode en platine, et une intérieure, communiquant librement en haut et en bas avec le reste du liquide. Faisant alors passer le courant, on constate que, lors de l'ébullition, les bulles de vapeur partent de toutes les surfaces, aussi bien des fils métalliques et des parois du tube en U que des parois extérieure et intérieure du tube intérieur. La toxine est donc échauffée par le courant dans toute sa masse.

Il est certain que dans l'expérience faite par MM. d'Arsonval et Charrin la toxine n'avait pas chauffé comme dans l'expérience que je viens de rapporter. Il suffit en effet pour cela d'une moindre épaisseur des parois du tube en U et aussi d'une plus grande proportion de sels dans la toxine employée. Mais, étant donnée la sensibilité de ces corps à la chaleur, il importait, pour répéter leur expérience, de se mettre le plus possible à l'abri d'une élévation un peu grande de la température.

L'expérience que je viens de citer montre de plus que la partie inférieure de la toxine chauffe notablement moins vite que la partie supérieure.

Aussi, dans mes expériences, j'ai mis la toxine dans un tube en U à longue branche horizontale, de faible diamètre, et en verre mince, de façon à augmenter le refroidissement. Les portions verticales de l'appareil étaient composées de deux parties : une partie inférieure, courte, était la continuation de la branche hori-

zontale ; une partie supérieure de quelques centimètres offrait un diamètre un peu plus considérable et était reliée à la précédente par un tube de caoutchouc. La toxine remplissait cet ensemble jusqu'à une hauteur de quelques centimètres dans le tube large où le courant était amené par des lames de platine. On avait ainsi un appareil avec de véritables *électrodes liquides*. Après la fin de l'expérience, les caoutchoucs de communication étaient fermés par des pinces, et l'on pouvait ainsi inoculer à différents animaux : d'une part, la partie supérieure de la toxine contenue dans les larges tubes verticaux, et d'autre part celle qui était contenue dans le tube fin horizontal.

Tout l'appareil était maintenu dans de l'eau glacée pendant le passage du courant.

J'ai alors fait une expérience avec un potentiel explosif de 13,000 volts, le tube horizontal ayant une capacité de 9 centimètres cubes et une longueur de 55 centimètres ; le diamètre des tubes verticaux était de 7 millimètres.

L'intensité efficace du courant, mesurée d'après l'échauffement du calorimètre, a été de 60 milliampères, ce qui donne une densité de courant de 360 milliampères par cent. carré pour la portion inférieure du tube, et de 160 milliampères par cent. carré pour la portion supérieure.

Voici quelles ont été, pendant cette expérience, les indications fournies par un thermomètre plongeant dans la partie supérieure de la toxine diphtérique.

Temps. .. Températures de la portion
verticale large.

0m	16° 7
0m 30s	23°
1m	29°
1m 30s	36°
2m	41°
2m 30s	46°
3m	51°
3m 30s	55° 5
4m	59° 5
4m 30s	62° 5
5m	65° 5
5m 30s	68°
6m	70°
6m 30s	72°

Temps.	Températures de la portion verticale large.
7m	73° 8
7m 30s	74° 5
8m	76°
8m 30s	77° 3
9m	78°
10m	79°
11m	80°
12m	81° 3

Etant donnée la température atteinte ici par la toxine diphtérique, j'ai jugé inutile de l'inoculer à des animaux. Mais cette expérience montre que les précautions prises contre l'échauffement ne sont pas encore suffisantes. Aussi, ai-je soumis la toxine à l'action du courant de façon intermittente, augmentant plus ou moins la longueur des arrêts, de façon à obtenir un refroidissement plus efficace par l'eau glacée.

Outre l'intensité efficace du courant, il pouvait être intéressant d'avoir la quantité d'énergie dépensée dans le liquide soumis à l'action de l'électricité. Pour mesurer cette quantité d'énergie, après chaque expérience la toxine était remplacée par une colonne d'eau présentant la même résistance que la toxine. En mesurant l'échauffement de cette colonne d'eau, rien n'était plus simple que de calculer l'énergie dépensée.

Mes expériences ont porté sur du venin de serpents et sur les toxines diphtérique et tétanique.

A. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC LE VENIN DE SERPENTS.

M. Phisalix, répétant sur du venin de serpents les expériences que MM. d'Arsonval et Charrin avaient faites avec la toxine diphtérique, arrive à la conclusion que les courants à haute fréquence atténuent le venin ¹.

Je me suis servi, pour mes expériences, d'un mélange de venins que M. le docteur Calmette, directeur de l'Institut Pasteur de Lille, a eu l'amabilité de m'envoyer. Ce venin est le même que celui qui sert à immuniser les chevaux pour obtenir le sérum anti-venimeux. C'est un mélange de venins de *Cobra*, de *Bothrops lanceolatus* de la Martinique, d'*Hoplocephalus* d'Australie et de *Pseudechis porphyriacus* d'Australie. Ce mélange n'est pas modifié

1. Voir *Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 29 février 1896.

par le chauffage jusqu'à 90°; mais, à partir de cette température, il perd progressivement de son activité.

Ce venin fut soumis à l'action des courants à haute fréquence en employant le dispositif décrit ci-dessus. L'intensité du courant et l'énergie dépensée dans le venin étaient mesurées comme il a été dit.

EXPÉRIENCE I. — La partie inférieure du tube à électrolyse contient 2^{cc}, 7 de venin sur une longueur de 14 centimètres. Le diamètre des tubes supérieurs est de 8^{mm}, 2. Le venin est soumis à l'action du courant pendant 25 minutes; il y a eu un arrêt de 3 minutes après la 7^e minute.

Le potentiel explosif était de 20,000 volts. On avait comme force électromotrice sur le venin du tube inférieur environ 1,000 volts par centimètre de longueur. Mais le venin avait une grande résistance, et, malgré cette force électromotrice considérable, il ne laissait passer, comme courant efficace, que 13 milliampères, correspondant à une densité de 68 milliampères par cent. carré pour le tube inférieur et de 25 milliampères par cent. carré pour les tubes supérieurs.

Le venin fut ensuite inoculé à des lapins de la façon suivante :

1. *Témoins.*

- 2/3 c. c. de venin tuent un lapin de 2,700 grammes en 3 heures.
- 1/3 c. c. de venin tue un lapin de 1,900 grammes en 4 heures.
- 1/3 c. c. de venin, inoculé à un lapin de 2,350 grammes, ne le tue pas, mais le lapin a été très malade.

2. *Animaux inoculés avec le venin contenu dans les larges branches verticales.*

- 2/3 c. c. de ce venin tuent un lapin de 2,400 grammes en moins de 4 heures.
- 1/3 c. c. tue un lapin de 2,000 grammes en moins de 4 heures.

3. *Animaux inoculés sur le venin contenu dans la partie horizontale du tube.*

- 2/3 c. c. tuent un lapin de 2,500 grammes en moins de 4 heures.
- 1/3 c. c. tue un lapin de 2,100 grammes en 4 heures.
- 1/3 c. c. ne tue pas un lapin de 2,550 grammes; toutefois ce lapin a été très malade : il est resté étendu sur le flanc à partir de la 3^e heure qui a suivi son inoculation. Il a été certainement plus atteint que le témoin qui avait reçu la même dose que lui et qui a résisté.

Il résulte de cette expérience qu'il n'y a eu aucune atténuation du venin par suite du passage du courant, et cela, malgré la force électromotrice à laquelle était soumis le venin, force qui est peut-être un des facteurs de l'ébranlement moléculaire.

Malgré cela, le courant ayant été peut-être un peu trop faible, j'ai fait une deuxième expérience en employant des courants plus intenses. Pour cela, j'ai mis dans le tube à électrolyse ce qui me restait du venin ayant servi à l'expérience I, et j'ai achevé de remplir l'appareil avec du venin frais auquel on avait ajouté un peu de sel marin pour diminuer sa résistance.

EXPÉRIENCE II. — La partie inférieure du tube à électrolyse contient 3^{cc}, 5 de venin sur une longueur de 15 centimètres environ. Le diamètre des tubes supérieurs est de 9 millimètres. Le venin est soumis à l'action du courant pendant 21 minutes et demie dont 5 minutes et demie avec une intensité efficace bien supérieure à celle des 16 dernières minutes.

Dans cette expérience, je faisais passer le courant pendant 2 minutes et je m'arrêtais 2 minutes.

Pendant les 16 dernières minutes, l'intensité efficace du courant a été de 64 milliampères, ce qui correspond à une densité de 270 milliampères par cent. carré pour le tube inférieur et de 100 milliampères par cent. carré pour les tubes supérieurs.

L'énergie dépensée dans le venin a été, par minute, de 235 petites calories dont 210 pour la partie inférieure, ce qui fait, pour cette partie, 60 petites calories par minute et centimètre cube. Cette quantité d'énergie est donc telle qu'il y aurait eu, dans le venin, une élévation de température de 1 degré par seconde sans le refroidissement.

Voici les résultats des inoculations du venin aux animaux après le passage du courant.

1. *Témoins* : Les témoins sont les mêmes que ceux de l'expérience I.

2. *Animaux inoculés avec la partie supérieure du venin* :

1 c. c. tue un lapin de 2,280 grammes en moins de 3 h. 30.

2/3 c. c. tuent un lapin de 2,400 grammes en moins de 2 heures.

1/3 c. c. tue un lapin de 1,920 grammes en 3 h. 30.

3. *Animaux inoculés avec la partie inférieure du venin* :

1/2 c. c. tue en 6 heures un lapin pesant 2,150 grammes.

6/15 c. c. tuent en 10 heures un lapin pesant 2,500 grammes.

6/15 c. c. tuent en moins de 4 heures un lapin pesant 1,870 grammes.

6/15 c. c. tuent en 3 heures un lapin pesant 1,920 grammes.

Un peu moins de 5/15 c. c. inoculés à un lapin de 2,350 grammes ne le tuent pas, mais le lapin a été très malade.

En résumé, aucune atténuation du venin n'a pu être obtenue

dans ces expériences, malgré une dépense d'énergie considérable, qui aurait suffi pour faire bouillir ce liquide en quelques minutes sans le refroidissement.

B. — EXPÉRIENCES AVEC LA TOXINE DIPHTÉRIQUE.

Je ne citerai que l'expérience suivante :

EXPERIENCE III. — Le tube inférieur contient 6^{cc},2 de toxine diphtérique sur une longueur de 39 centimètres ; le diamètre du tube supérieur est de 7^{mm},2.

Le courant était interrompu de 2 à 3 minutes après chaque passage de 2 minutes.

L'intensité efficace du courant a été de 77 milliampères, ce qui donnait une densité de courant de 190 milliampères par cent. carré pour les branches verticales et de 480 milliampères par cent. carré pour la branche horizontale.

Le courant a passé pendant 20 minutes.

L'énergie dépensée dans la toxine a été de 465 petites calories par minute dont 390 pour la partie inférieure du liquide, ce qui fait 62 petites calories par minute et par centimètre cube de cette toxine.

Cette toxine fut ensuite inoculée à des cobayes. Voici les résultats des inoculations :

Doses en c. c.	Animaux témoins.	Animaux inoculés avec la partie inférieure de la toxine.	Animaux inoculés avec la partie supérieure de la toxine.
1/10		Cobaye 505 grammes Mort en 54 heures.	
2/15	Cobaye 475 grammes Mort en 22 heures.	Cobaye 520 grammes Mort en 36 heures.	Cobaye 680 grammes Mort en 56 heures.
2/15	Cobaye 540 grammes Mort en 75 heures.	Cobaye 490 grammes Mort en 60 heures.	Cobaye 420 grammes Mort en 50 heures.
2/15		Cobaye 660 grammes Mort en 50 heures.	Cobaye 620 grammes Mort en 60 heures.
4/15	Cobaye 810 grammes Mort en 60 heures.	Cobaye 780 grammes Mort en 24 heures.	
5/15			Cobaye 585 grammes Mort en 60 heures.
14/15			Cobaye 830 grammes Mort en 36 heures.

Par conséquent, il ne semble pas y avoir eu d'atténuation de la toxine diphtérique à la suite du passage du courant à haute fréquence.

J'ai fait plusieurs expériences avec cette substance, en employant des courants dont les densités ont varié de 440 à 600 milliampères par cent. carré. En prenant les précautions que j'ai indiquées, je n'ai jamais eu le moindre abaissement de toxicité de cette substance, et cela, malgré de grandes dépenses d'énergie et des forces électromotrices qui ont atteint 1,000 volts par centimètre de longueur de la toxine.

C. — EXPÉRIENCES AVEC LA TOXINE TÉTANIQUE.

Ces expériences ont été faites avec de la toxine tétanique qui a été gracieusement mise à ma disposition par M. Vaillard, médecin principal au Val-de-Grâce.

Je ne citerai que l'expérience :

EXPÉRIENCE IV. — Le tube inférieur contient 5^{cc}, 5 de toxine tétanique.

Le diamètre du tube supérieur est de 7^{mm}, 8. L'intensité efficace du courant a été de 71 milliampères, ce qui donnait une densité de 150 milliampères par cent. carré pour les branches verticales et de 520 milliampères par cent. carré pour la portion horizontale.

Le courant était interrompu de 2 à 3 minutes après chaque passage de 2 minutes; il a passé dans la toxine pendant 21 minutes.

L'énergie dépensée pendant cette expérience dans la toxine tétanique a été de 480 petites calories par minute, dont 430 dans la partie inférieure du tube. On avait donc, dans cette toxine, une dépense d'énergie de 76 petites calories par minute et centimètre cube.

Les résultats des inoculations aux animaux ont été les suivants :

Des doses inférieures à 1/30 c. c. tuent des souris en moins de 20 heures, aussi bien celles qui ont été inoculées comme témoins que celles inoculées avec la partie inférieure de la toxine.

1/15 c. c. de la partie supérieure de la toxine tue deux souris en moins de 20 heures.

1/30 c. c. de cette même partie supérieure tue une souris en moins de 20 heures et l'autre en 25 heures.

Avec des cobayes, j'ai eu les résultats suivants :

Les animaux ayant reçu des doses inférieures à 1/30 c. c., soit de la toxine non traitée, soit de la partie inférieure de la toxine traitée, sont tous morts en moins de 36 heures.

Ceux qui ont reçu la même quantité de la partie supérieure de la toxine traitée sont morts entre la 30^e et la 68^e heure.

Je n'ai donc pas pu mettre en évidence l'atténuation de la toxine tétanique par les courants à haute fréquence.

RÉSUMÉ DE L'ACTION DES COURANTS A HAUTE FRÉQUENCE

Dans mes expériences, j'ai employé un dispositif se rapprochant, autant que possible, de celui décrit par MM. d'Arsonval et Charrin dans les *Comptes rendus* du 26 février 1896. Les différences portent sur les dimensions des appareils, qui, d'après la formule de lord Kelvin, donneraient, pour mes expériences, un nombre d'oscillations, par seconde, supérieur à celui employé par ces deux expérimentateurs. Je me suis, de même, servi d'une densité de courant plus grande que celle dont ils ont usé. J'ai soumis les toxines et le venin à des forces électromotrices qui ont atteint 1,000 volts par centimètre de longueur et à des dépenses d'énergie qui ont dépassé, dans certains cas, une petite calorie par seconde et centimètre cube. En remplaçant, dans l'appareil à électrolyse, pour empêcher tout dégagement gazeux et tout échauffement local, les électrodes en fil de platine qu'avaient employées MM. d'Arsonval et Charrin, par un intermédiaire qui constitue de véritables *électrodes liquides*, et en évitant, avec un très grand soin, tout échauffement du liquide, il m'a été impossible de mettre en évidence la moindre atténuation, soit du venin de certains serpents, soit des toxines diphtérique et tétanique.

CONCLUSIONS

Les courants continus ou alternatifs de basse fréquence détruisent les toxines bactériennes par la production d'hypochlorites et de chlore au sein de ces toxines.

Je n'ai pu obtenir la moindre atténuation de ces liquides par les courants à haute fréquence.

Vu, le président de thèse,
PAUL BERGER.

Vu, le doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer;
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

